



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Valoración de la correlación entre la razón normalizada internacional (INR), obtenida mediante el coagulómetro portátil coaguchek XS y el sistema de medición automatizado BCS System (Dade-Behring Laboratories) : en pacientes con terapia de anticoagulación oral (TAO), en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Patología Clínica

AUTOR

Percy H. Ortiz Guerra

LIMA – PERÚ
2011

DEDICATORIA: “*A MIS QUERIDOS PADRES...
AMOROSOS MAESTROS DE TODA LA VIDA,
SILENCIOSOS... ETERNOS*”...

INDICE

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	6
2.1 Planteamiento del Problema	6
2.1.1 Descripción del Problema	6
2.1.2 Antecedentes del Problema.	8
2.1.3 Marco Teórico	10
2.1.4 Formulación de la pregunta del Problema	18
2.2 Planteamiento de la Hipótesis	18
2.3 Objetivos de la Investigación	19
2.3.1 Objetivo General	19
2.3.2 Objetivos Específicos	19
2.4 Justificación e Importancia del Estudio	19
3. MATERIAL Y MÉTODOS	21
3.1 Tipo de Estudio	21
3.2 Diseño del Investigación	21
3.3 Población del Estudio	21
3.4 Muestra del Estudio y tamaño muestral	21
3.5 Criterios de Inclusión Exclusión	22
3.5.1. Criterios de inclusión	22
3.5.2. Criterios de Exclusión	22
3.6 Descripción de Variables	22
3.7 Operacionalización de Variables	24
3.8 Tareas específicas para recolección de datos	25
3.9 Aspecto Ético y Confidencialidad de la Información obtenida	25
3.10 Procesamiento y Análisis de Datos	26
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	28
6. CONCLUSIONES	29
7. RECOMENDACIONES	30
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31
9. ANEXOS	35

RESUMEN

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Analizar los resultados obtenidos en el control del tratamiento con anticoagulantes orales (TAO) en sangre capilar mediante el sistema Coaguchek XS.

PACIENTES Y MÉTODO: Se efectuó un estudio descriptivo transversal en 80 pacientes que recibían TAO y a quienes se realizó una determinación de razón normalizada internacional (INR) en sangre venosa con el coagulómetro BCS System (DADE-Behring) como método de referencia, y en sangre capilar con el sistema Coaguchek XS.

RESULTADOS: La media (DE) de INR obtenida fue 2,04 (0,78) con el BCS System y 2,12 (0,84) con el Coaguchek XS.

El coeficiente de correlación de Pearson fue $r = 0,912$;

La media de las diferencias fue de 0,073.

CONCLUSIÓN: Los dos sistemas utilizados en la medición de INR para el control del Tratamiento de Anticoagulación Oral son intercambiables.

Palabras clave: ANTICOAGULACIÓN, INR, COAGUCHEK.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Its purpose was to evaluate the control of oral anticoagulant treatment (OAT) in capillary blood by the Coaguchek XS System.

PATIENTS AND METHOD: Descriptive cross-sectional study. 80 patients under treatment with oral anticoagulants were studied. The INR was determined in venous blood by the BCS System (DADE-Behring Laboratories) and capillary blood was determined by the Coaguchek XS System.

RESULTS: Mean and standard deviation were: 2,04 (0,78) for the BCS System and 2,12 (0,84) for the Coaguchek XS System.

Pearson's correlation coefficient was $r = 0.912$.

The mean difference was 0,073.

CONCLUSION: Both systems are interchangeable with regard to the INR measurement aimed at the control of oral anticoagulant therapy

Key words: ANTICOAGULATION, INR, COAGUCHEK.

1. INTRODUCCIÓN.

El objetivo fundamental del tratamiento anticoagulante oral (TAO) es obtener una protección eficaz frente a determinadas enfermedades tromboembólicas, arteriales o venosas, sobretodo en los embolismos cardiogénicos y en el tromboembolismo venoso, que conllevan secuelas de extraordinaria gravedad, constituyendo la tercera causa de muerte en países como los EE.UU, por ejemplo.

Los medicamentos utilizados en el TAO son derivados de la cumarina; los más empleados son la warfarina sódica, análogos estructurales de la vitamina K.

Los pacientes sometidos a TAO están considerados como de riesgo tromboembólico y hemorrágico, pues pueden presentar fluctuaciones espontáneas de sensibilidad al fármaco que se utilice como anticoagulante. Así mismo, cambios en la dieta, la edad avanzada, las interacciones con otros fármacos, o el deterioro en el estado de salud, pueden afectar del mismo modo el tratamiento y obligan a realizar una monitorización muy estrecha. Ésta exige, entre otras cosas, conocer el tiempo de protrombina (TP) del paciente. El Tiempo de Protrombina se debe cuantificar y valorar mediante el INR (International Normalized Ratio) como unidad de medida, establecida desde 1983 por la World Health Organization (WHO). Los pacientes que reciben TAO deben mantenerse en un estricto margen terapéutico de INR, generalmente comprendido entre valores de INR de 2 a 3,5, dependiendo de su estado clínico. Existen diversas metodologías para medir el INR; siendo hoy en día los equipos automatizados que miden el INR en el suero del paciente, obtenido de una venopunción y medidos bajo métodos coagulométricos los que se utilizan cotidianamente, con una aceptable confiabilidad.

En tiempos recientes, fueron comercializados unos pequeños equipos, los Coagulómetros Portátiles (CP), los cuales mediante procesos de química seca, y con una pequeña muestra de sangre capilar, buscaban sustituir los habituales controles por venopunción. Esta tecnología se ha ido incorporando en la práctica habitual de la atención primaria y hospitalaria en muchos países y realidades, sin que su eficacia y eficiencia hayan sido evaluadas en todos los contextos.

El Perú, no ha sido la excepción de esta realidad, y centros como el Hospital Edgardo Rebagliati, con una gran población de pacientes con Terapia de Anticoagulación Oral (TAO), se ve durante ciertos periodos, prácticamente colapsado, por la gran demanda de estos pacientes que acuden al control de su TAO; ya que el flujo habitual para obtener el valor de la Razón Normalizada Internacional (INR), parámetro con el cual se efectúa dicho control, es demasiado prolongado en tiempo e incomodidades.

En tal sentido, el presente estudio busca evaluar el desempeño del Coagulómetro Portátil Coaguchek XS, en los pacientes con TAO que acuden al Hospital Rebagliati.

2. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.

Existe en la actualidad, un conocimiento cada vez más profundo a cerca de los procesos de trombosis y su implicancia en la fisiopatología de diferentes enfermedades; lo cual ha determinado el auge desarrollado en la última década, del uso de los tratamientos anticoagulantes orales (TAO). De esta manera, varias razones han contribuido al aumento progresivo de la población anticoagulada: la disminución de los niveles terapéuticos necesarios (1), la generalización del uso de la Razón Normalizada Internacional o International Normalized Ratio (INR) en sus siglas en ingles(2), el aumento de las indicaciones médicas (3), y el mayor número de pacientes ancianos tratados. (4).

El TAO es generalmente muy eficaz y seguro, sin embargo no por ello exento de riesgos. Sobre todo si se tiene en cuenta: el estrecho margen terapéutico (variable según las diversas patologías), la considerable variabilidad farmacocinética interindividual, y la notable labilidad del metabolismo de los dicumarínicos frente a diferentes regímenes alimenticios o modificaciones del estilo de vida. se puede observar como tanto la osificación como la monitorización del TAO van a significar una cuestión casi tan fundamental como la eficacia misma del tratamiento. (5).

No obstante, esta dosificación y más aún la monitorización constituyen un proceso tedioso para el paciente. Ya que las periódicas y frecuentes visitas al hematólogo representan, aparte del desplazamiento, un tiempo muy considerable que ha de invertirse; debido a que no siempre se cuenta con un hematólogo de referencia cerca al domicilio. Además, frecuentemente los controles han de repetirse; o algunas veces, debido a un control deficiente, hay que acortar los intervalos de medida (6).

Todos estos aspectos han producido durante los últimos años, una suerte de saturación de las consultas hematológicas por control de TAO en las diversas realidades hospitalarias. De esta manera, la tendencia en la actualidad es acercar el control al paciente, a fin de evitar el desplazamiento y la masificación de las consultas en los servicios de Hematología; así como también disminuir el tiempo de espera en la emisión de resultados (7).

Existen diversas modalidades de control del TAO que dependen de la realidad de cada centro hospitalario, cada uno tiene como fin el mantener la calidad asistencial y un buen control analítico y clínico de los pacientes (8).

El intervalo terapéutico (según cada enfermedad), está basado en los resultados de la Razón Normalizada Internacional (INR), obtenidos en el plasma, y no en el Tiempo de Protrombina (TP). A fin de evitar la variabilidad interlaboratorios, dependiente de la Tromboplastina utilizada; para lo cual es preciso tener en cuenta el Índice Internacional de Sensibilidad (ISI) (8).

Los métodos analíticos utilizados para el control del TAO, suelen de modo rutinario, realizarse usando como muestra la sangre venosa, con su posterior procesamiento del plasma obtenido de manera manual o en un Coagulómetro automatizado. Pero también se han desarrollado en los últimos años, Sistemas de Autocontrol (AC), en base a Coagulómetros Portátiles (CP) de pequeñas dimensiones; que determinan en sangre capilar, mediante procesos de química seca, los niveles de anticoagulación con una precisión comparable a la del laboratorio convencional. Ideándose posteriormente, algunos algoritmos que permitirían a algunos pacientes automedir y autodosificar el TAO en el ámbito domiciliario. Constituyendo, este avance una mejora en la frecuencia de la medida, aumentando de esta manera la eficacia del control del tratamiento. (9).

En el Perú, y específicamente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati (ESSALUD), por ser un nosocomio con nivel para referencias; el número de atenciones de control de INR en pacientes con TAO, en el servicio de Hematología, es considerable; constituyéndose en un problema real, al tener muchas veces que posponer las citas por periodos prolongados de tiempo, generando el descontento y la formación de un riesgo potencial en los pacientes anticoagulados que llevan un control mas espaciado. De otro lado, mantener un control más reiterado de cada paciente, genera la concentración excesiva de consultas de pacientes anticoagulados, y por lo tanto la sobrecarga de trabajo en el laboratorio de coagulación encargado de procesar esa sobredimensión de pruebas.

En tal sentido, los métodos de Autocontrol (AC) de INR en sangre capilar a través de CP, podrían proporcionar un rápido y probablemente seguro medio monitorización de los pacientes anticoagulados. Sin embargo, se plantea la problemática de saber si estos métodos de AC son equivalentes al método habitual de medición del INR en el Hospital Edgardo Rebagliati. Se necesita para ello verificar la relación de correlación y concordancia entre ambas metodologías de medición.

2.1.2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

El principal propósito del tratamiento anticoagulante oral (TAO) es conseguir una protección eficaz frente a determinadas patologías tromboembólicas, arteriales o venosas, los cuales constituyen una importante causa de muerte a nivel mundial. (17).

Los medicamentos utilizados en el TAO son derivados de la cumarina; de ellos, el más empleado es sin duda, la warfarina sódica. Esta es un análogo estructural de la vitamina K, que actúan inhibiendo de modo competitivo la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX, X y proteínas C y S (1,3)

Los pacientes sometidos a TAO están considerados como de riesgo tromboembólico y hemorrágico a la vez, pues tienen fluctuaciones espontáneas de sensibilidad al fármaco anticoagulante. Asimismo, los cambios en la dieta, la edad avanzada, las interacciones con otros fármacos, o el deterioro del estado de salud, afectan igualmente el rango de anticoagulación; condicionando a una monitorización muy estrecha. En tal sentido, el Tiempo de Protrombina se debe cuantificar mediante el INR (International Normalized Ratio) como unidad de medida, establecida en 1983 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (18).

El tratamiento del paciente anticoagulado oral ha experimentado un gran avance en los últimos años, a los que han contribuido: un mejor conocimiento de la enfermedad tromboembólica, la instauración del control de calidad en los laboratorios de Hematología y la adopción del INR como unidad de medida. Se ha optimizado la dosis de fármaco anticoagulante y logrado moderar el número y la gravedad de los accidentes hemorrágicos (3)

Siguiendo el método desarrollado en 1940 por Quick para la determinación del PT (Tiempo de Protrombina), en la década de los años 80, los reactivos empleados por los laboratorios se fundamentaban en la utilización de tromboplastina de conejo, que es un extracto de fosfolípidos y proteína tisular necesario para que el factor VII active al factor X. Este reactivo posee una sensibilidad variable, con un Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) comprendido entre 1,8-2,8. Por esta razón, los resultados obtenidos en la medición del PT por distintos laboratorios no eran equiparables entre sí y ocasionaban errores terapéuticos; ya que por ejemplo, un PT de 2,5 podía ser equivalente a un INR de 8. (19).

Los Sistemas de Autocontrol, basados en Coagulómetros Portátiles, como el CoaguChek® de laboratorios Roche; utilizan sangre capilar, que se aplica directamente

sobre la tira reactiva. La validez del método fue establecida inicialmente en 1987 por Lucas con un coagulómetro llamado Coumatrack® Protine Test System (20).

Posteriormente en 1992, Yano en la Universidad de Medicina de Osaka, encontró una excelente correlación de resultados entre un nuevo equipo fotómetro de reflexión llamado Coaguchek® y el Thrombotest® de Owren, que es el método empleado como referencia para este tipo de pruebas dada su gran exactitud, ya que utiliza como reactivo tromboplastina de origen bovino muy sensible, (ISI = 1) siendo especialmente susceptible al defecto de la coagulación provocado por los anticoagulantes orales. (21).

No obstante, los resultados del estudio no fueron compartidos por otros investigadores, como Kissner y col. en 1991, que obtuvieron resultados distintos, con lo que el sistema no se consideró viable. (22).

Unos años más tarde, Kaatz y col, compararon el TP obtenido con el Coaguchek® de laboratorios Roche, con el de cuatro diferentes laboratorios de hemostasia, concluyendo que la reciprocidad en los resultados está subordinada a la sensibilidad del reactivo empleado por el laboratorio (23)

Por último, el consenso internacional para adoptar el INR, y la posterior universalización de sus rangos terapéuticos, fueron decisivos para la validación del Coaguchek ® como sistema fiable y eficaz para la evaluación del TP (24).

Su sencillez de manejo, comodidad y bajo coste, lo hace recomendable para la evaluación ambulatoria de estos pacientes por parte del personal Técnico y de Enfermería. Incluso, se lo emplea en la actualidad para el autocontrol (AC) de su medicación anticoagulante, en enfermos que han sido previamente seleccionados y adiestrados en su manejo. (25).

El beneficio evidente de esta técnica se ha extendido a otras especialidades médicas, ya que tiene un indudable interés en el control de la hemostasia del paciente sujeto a diálisis renal (26), en los casos de insuficiencia hepática grave (27), incluso en la monitorización de los pacientes odontológicos.(28).

Así también un estudio efectuado por Ruzicka y col, no encuentra diferencias significativas entre la determinación del INR efectuada en la muestras de sangre venosa

por medio de analizadores automatizados y la efectuada con el coagulómetro portátil Coaguchek®. (29)

En resumen en la mayoría de estudios consultados, el coeficiente de correlación fue muy alto; entre los métodos de control de los pacientes con Anticoagulación Oral (ACO), por medio de monitorización Hospitalaria con coagulómetros automatizados y por medio de sistemas de autocontrol con Coagulómetros Portátiles, lo que nos permite establecer una estrecha relación entre ambas variables, ya que las diferencias obtenidas son pequeñas y predecibles mediante una ecuación de regresión. (9, 10, 30, 31, 32, 33, 34).

Asimismo se han efectuado algunas revisiones sistemáticas, para valorar el nivel de evidencia existente en los estudios que comparan las mediciones realizadas con los Coagulómetros Portátiles y las pruebas efectuadas en el laboratorio convencional de hemostasia, para el controlar el manejo de los pacientes en TAO. Desafortunadamente, la mayoría de ellos concuerdan en que los estudios diseñados hasta la fecha no permiten una determinación de la superioridad de los sistemas de Autocontrol con coagulómetros portátiles. Se necesitan más ensayos controlados aleatorios que son necesarios para determinar si la educación es paciente o la frecuencia de las pruebas que ofrece resultados superiores. (11,12, 13,14, 15, 16).

2.1.3. MARCO TEORICO

a. Aspectos históricos de la Anticoagulación Oral (ACO)

La terapia que emplea la anticoagulación oral (ACO) se basa en la administración de fármacos denominados *cumarínicos*, los cuales son derivados de la 4-hidroxycumarina, y de las *indandionas*, que son derivados de la indandiona^{1:3}, semejante en estructura al primer grupo. Fueron descubiertos en 1921 cuando se informó en Alberta, Canadá, la existencia de una nueva enfermedad del ganado vacuno llamada «enfermedad del trébol dulce». El calor provocaba moho sobre el pasto que luego se daba a comer a los animales y estos desarrollaban una enfermedad que cursaba con hemorragia; muchas veces mortal, que se desencadenaba por algún daño o por medio de la castración. (35).

Años adelante Roderick, describe el mismo cuadro en el ganado de Dakota del Norte, y señala la existencia de una alteración coagulativa en los animales afectados, demostrando que la fracción protrombínica del plasma de animales sanos, corregía el defecto de la coagulación del plasma de los animales enfermos. (36).

Posteriormente, Douglas, estudió profundamente esta enfermedad en la Universidad de Wisconsin y determinó el aislamiento y síntesis de lo que llamó «dicumarol». Ya en 1939 se aislaron los primeros cristales de material activo que se identificaron químicamente como 3,3-metilen-bis, 4-hidroxycumarina y es recién hasta 1944 que se introduce en la clínica, como terapia a largo plazo en la prevención del infarto agudo de miocardio recurrente, lo que propició la era de los ACO. (37)

b. Mecanismo de acción de los ACO

Los fármacos ACO son sustancias que van a interferir en el metabolismo de la vitamina K. Durante el proceso, la cumarina primero se oxida y se transforma en 4-hidroxycumarina; luego dos moléculas de ésta, reaccionaran con una molécula de formaldehído, dando lugar al dicumarol. Dado a su similitud estructural de este con la vitamina K, se establece un antagonismo reversible entre ambas sustancias, el cual no consiste en una simple acción competitiva, sino en un mecanismo complejo. (3)

La forma reducida de la vitamina K (hidroquinona) va a actuar como cofactor en la reacción de carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (FII, FVII, FIX, Proteína C, Proteína S) que tiene lugar en el hígado. Esta reacción es catalizada por una enzima carboxilasa que a su vez transforma a la vitamina K en su forma epóxido. Esta para ser reutilizada en el proceso de carboxilación, debe ser transformada primero en quinona, por una enzima epóxido-reductasa y luego otra vez en hidroquinona por quinona-reductasa. Los ACO actúan inhibiendo a la epóxido-reductasa y a un tipo de quinona-reductasa, lo que impide que se recupere la vitamina K para que participe en otros ciclos de carboxilación del ácido glutámico. (3)

Los ACO al inhibir la conversión cíclica de la vitamina K hacen que su forma reducida se agote rápidamente y se produzcan los llamados factores ACARBOXI o parcialmente carboxilados. Los residuos de ácido glutámico carboxilados presentes en las proteínas vitamina K-dependientes, son necesarios para el establecimiento de puentes de calcio (Ca^{++}) con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias y de otras células sobre las que tienen lugar las reacciones del mecanismo de la coagulación. Las proteínas ACARBOXI, que se sintetizan en ausencia de la vitamina K o bajo la acción de los ACO, al carecer de residuos carboxilados o poseer un número reducido de los mismos, se ha demostrado que disminuyen considerablemente su fijación a las membranas y por tanto su participación en el proceso de coagulación por lo que modifican de manera variable los tiempos de coagulación de las pruebas *in vitro*. (3)

c. Farmacocinética y Farmacodinamia de los ACO

Como su nombre lo indica, los ACO son de naturaleza hidrofóbica y se administran por vía oral, se absorben en el estómago y primera porción del intestino delgado y pasan a la sangre, donde se unen a las proteínas plasmáticas. Su absorción es incompleta y varía de un individuo a otro y de un fármaco a otro. La porción que circula libre en el plasma se une al receptor específico de la membrana del hepatocito para entrar en el hígado donde ejercerá su función anticoagulante; se une de forma reversible a la albúmina entre un 80 y un 95 %, y alcanza un nivel máximo en sangre entre los 90 y los 120 min luego de una dosis oral. (38)

Luego, estos fármacos serán metabolizados por las enzimas del retículo endoplasmático del hepatocito, donde las monoxidasas y las conjugasas producen metabolitos inactivos, solubles en agua que se excretan con las heces, mientras que otra parte se une a la albúmina y es filtrada por el riñón. (38)

Del mismo modo en plasma como en tejido, cada tipo de cumarina tiene un metabolismo y una velocidad de transformación que determina el comienzo de acción y la duración de su respuesta anticoagulante, o sea, que la distinta velocidad de metabolización varía de acuerdo con el tipo de cumarina y determina la vida media de cada una. Teniendo en cuenta esta variación es que se determina la frecuencia con la que debe tomarse cada droga cumarínica para mantener concentraciones constantes en el plasma. (3, 38)

Ocasionalmente pueden existir diferencias interindividuales de sensibilidad por el mismo cumarínico que se explica por la variabilidad en la velocidad de degradación y en la afinidad de la célula hepática por el cumarínico libre. Existen variables genéticas que pueden determinar una disminución en la afinidad de la albúmina o de los receptores hepáticos por los ACO. También puede deberse a una baja sensibilidad de la enzima epóxido reductasa por determinado anticoagulante. (3, 38)

A partir del momento en que se comienza a administrar el anticoagulante hasta que se obtiene el efecto terapéutico deseado, existe un lapso variable de tiempo que depende de la vida media de los factores que son dependientes de la vitamina K. Ese periodo de tiempo es el que se necesita para que desaparezcan de la circulación la forma activa de dichos factores. Los primeros en disminuir son el FVII y la Proteína C cuyas vidas medias son las más cortas; oscilan entre 4 y 6 h. La concentración de los otros factores se reducirá de manera más lenta, de modo tal que la disminución comienza a hacerse uniforme hacia el quinto día de anticoagulación donde pueden alcanzarse límites terapéuticos correctos. Estos límites son determinados mediante el tiempo de

protrombina (TP) que es la prueba de elección para realizar, desde el punto de vista de laboratorio, el control de la terapia con ACO. (3, 38)

d. Monitorización del tratamiento con ACO.

Desde el comienzo del uso terapéutico de los ACO, se evidenció que éste precisaba de una cuidadosa monitorización analítica, en virtud a la gran variabilidad individual en la respuesta al fármaco y por el estrecho margen que existe entre dosis que son insignificantes, las adecuadas y las que resultan excesivas. (1)

El tiempo de protrombina (TP), que en un comienzo se consideraba que medía sólo defectos de la coagulación propios de la vía extrínseca, se mostró como la “prueba ideal” para el control de la dosificación de estos medicamentos, ya que era capaz de medir los cambios producidos por los ACO sobre los factores vitamina K dependientes que pertenecen a la vía extrínseca de la coagulación y que están disminuidos en su actividad (39).

Además, tiempo de protrombina (TP) es una prueba sencilla y reproducible, que consiste en añadir una mezcla de los reactivos: Tromboplastina y Cloruro de calcio a una muestra de plasma citratado (citrato de Sodio 3,2%); para luego medir el tiempo que demora la formación del coágulo. El término Tromboplastina se aplica a un extracto tisular constituido por fosfolípidos y proteínas que se encuentra normalmente en los tejidos (cerebro, placenta, pulmón), la cual va a contener el Factor Tisular y los fosfolípidos necesarios para el comienzo de la coagulación por la vía del factor VII, que llevarán a la activación del factor X (vía Extrínseca).(40)

Sin embargo, van a existir algunas diferencias entre los distintos extractos de Tromboplastina al momento de producir la activación del FX por el FVII, y esto ha determinado el criterio de distinción entre las Tromboplastinas «más o menos sensibles», dependiendo del alargamiento producido en el TP.(41).

Asimismo, aparte del tipo de Tromboplastina utilizada, existen otros factores que afectan también el resultado del TP, tanto preanálisis (extracción sanguínea, material utilizado, concentración de anticoagulante), como intraanálisis (uso de coagulómetros) y de expresión de los resultados de la prueba. (42)

Toda esa variación se traduce en consecuencias clínicas; se producen diferencias en la dosificación utilizada para las mismas indicaciones, entre diferentes hospitales y lugares geográficos; además puede producir un aumento del riesgo hemorrágico como

consecuencia de un exceso de dosificación, o una recurrencia del evento trombótico y/o embólico por dosis insuficientes. (43).

Con el afán de solucionar el problema de la variabilidad en la respuesta de las Tromboplastinas, Biggs y Denson en 1967 propusieron un primer modelo matemático que se basó en la regresión lineal entre razones TPpaciente/TPcontrol (P/C), y se crearon preparaciones internacionales de tromboplastina de referencia para la comparación según la especie (conejo, bovino y humana). Esto funcionaba cuando se trataba de hacer equivaler los resultados del TP al utilizar Tromboplastinas de sensibilidad similar; pero en productos diferentes, los hallazgos no fueron satisfactorios. (44)

Posteriormente, Kirwood en 1983, estableció un segundo modelo basado en la regresión lineal de los logaritmos de los TP en segundos (no de las razones). Al enfrentar la preparación de tromboplastina de referencia a la tromboplastina de trabajo, la sensibilidad de esta última viene dada por la pendiente de la línea de regresión a la que se le llamó Índice de Sensibilidad Internacional (ISI). Elevando la razón TP Paciente / TP Control al valor de ISI, se hallaría la razón teórica que se hubiera obtenido de realizar la determinación del TP con la preparación de referencia, a ese valor se le denomina Razón Internacional Normalizada (INR), el cual constituye la forma correcta de expresión de los resultados del TP cuando se trata de control de tratamiento con ACO. (45)

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TP Paciente}}{\text{TP Control}} \right)^{\text{ISI}}$$

En el cálculo del INR no se utiliza un valor puntual de TP como tiempo control o testigo, sino más bien el *Subcommittee for Control of Anticoagulation ICSH/ICTH*, recomendó realizar la determinación el Tiempo de Protrombina Normal Medio (TPNM), calculando la media geométrica de los TP realizados al menos a 20 plasmas procedentes de voluntarios sanos, los cuales deben ser determinados en cada laboratorio, y para cada lote de reactivo tromboplastina que se utilizará. (46)

e. Coagulómetros Automatizados en la medición del TP e INR

Conforme ha ido desarrollándose la tecnología, y fue incrementándose el número de pacientes anticoagulados, se observó una tendencia mundial a sustituir las

determinaciones de TP manuales por las automatizadas utilizando para ello coagulómetros para la lectura del punto final de la coagulación. Con la introducción de la automatización en la hemostasia se ha disminuido el error humano, con lo cual se ha reducido la imprecisión; significando ello, una disminución del Coeficiente de Variación (CV %) intraserie a valores entre 1 y 3 % para las determinaciones del TP. (5)

La automatización de las pruebas de coagulación puede alcanzar diferentes niveles, desde la simple determinación automática del punto final de la prueba hasta la manipulación completa de una muestra colocada en un tubo primario, con obtención de valores y el traspaso de los mismos al sistema informático del laboratorio. (57)

Históricamente, las metodologías coagulativas para la determinación del punto final del fenómeno de la coagulación, han sido el primer nivel de automatización aplicado a los coagulómetros más simples. Ello se debe a que estas metodologías poseen una característica distintiva, que es la existencia de un peculiar punto final, que consiste en la polimerización de los monómeros de fibrina en una estructura fibrilar, lo que da lugar al paso de solución a gel de la muestra de plasma analizada. Este paso, sin embargo, no es instantáneo, por lo que existirá un período de incremento continuado de la densidad óptica o de la resistencia mecánica dentro del cual la sensibilidad del sistema de lectura establecerá un determinado punto final, el cual será variable de uno a otro equipo. En la selección de coagulómetros se consideran dos premisas fundamentales: su calidad, que se verá reflejada en una buena reproducibilidad y la adaptación al tipo de lectura a realizar. (57,58)

Existen básicamente dos tipos de procedimientos para la determinación del punto final coagulativo: los electromecánicos y los ópticos. (57, 58)

Los electromecánicos suelen estar basados en la detección del cambio de estado, de reposo a movimiento, o viceversa, de una bola de acero introducida en la cubeta que contiene la muestra que se va a analizar. (57, 58)

En el caso de que sea la cubeta la que se halle sometida a rotación continua, esta se dispone inclinada con respecto a la vertical, de modo que por gravedad, se mantenga inmovilizada la bola de acero. Cuando la muestra coagula, arrastra en su rotación a la bola, lo cual es detectado por un sensor magnético, originando un impulso eléctrico que, convenientemente amplificado, se registra de forma automática como final de la prueba. Cuando es la esfera la que gira, impulsado por un campo magnético rotatorio, el punto final corresponderá a su inmovilización al que dar atrapada en el coagulo. (57).

Los procedimientos mecánicos tienen la ventaja de que su lectura no estará interferida por el grado de color o de turbidez de la muestra, pudiendo utilizarse en ellos incluso muestras de sangre total (57)

Por otra parte, los sistemas que utilizan el modo de lectura óptico, se fundamentan en la variación de la densidad óptica que experimenta la luz, al atravesar por la muestra de plasma, la cual inicialmente es líquida (medición inicial), para luego, al comenzar la coagulación, volverse de naturaleza sol-gel, por la polimerización de la fibrina (medición final) (58)

Cuando una fuente de luz de una longitud de onda determinada pasa a través de una muestra de plasma, un fotodetector o celda fotoeléctrica ubicada del otro lado de la muestra detecta cierta magnitud de luz; a la cual se considera como nivel inicial o basal de transmisión de luz. Cuando el fibrinógeno soluble comienza a polimerizarse dentro del coágulo de fibrina, la formación de fibrillas de fibrina causa dispersión de la luz, lo que determina menor cantidad de luz en el fotodetector. En síntesis el plasma se torna mas opaco y disminuye la cantidad de luz a detectar. Este cambio genera un cambio en la densidad óptica de la muestra de plasma, lo cual marca el punto final (formación del coágulo) (58)

A pesar que esta automatización se ha traducido en un incremento de la precisión de las determinaciones, lo mismo no ha ocurrido con la exactitud, la cual se ha visto afectada por la acción del binomio reactivo Tromboplastina-Coagulómetro, por ello además de tener en cuenta una correcta selección del coagulómetro como equipo, es necesario un adecuado acoplamiento entre tromboplastina y aparato en lo que se refiere al ISI del reactivo. (46)

Es frecuente observar que el ISI ofertado por el fabricante del reactivo sea determinado para el método manual o para un coagulómetro específico, generalmente fabricado por la misma firma proveedora de la tromboplastina. En 1989 Poller y colaboradores, publican un estudio sobre el efecto del uso de coagulómetros sobre los resultados del TP, en el cual, a pesar de existir una correlación lineal directa entre los valores de INR obtenidos por el método manual y los alcanzados con coagulómetros utilizando la misma tromboplastina y adjudicándole igual valor de ISI, se encontró una tendencia a sobrestimar el valor de INR en las determinaciones automatizadas; lo cual tiene implicaciones en el control del tratamiento con ACO. (43)

En 1990, Ray y Smith realizaron una investigación en la que calibraron la tromboplastina: TROMBOREL S, frente a la preparación de referencia australiana, con tres coagulómetros que poseían sistemas ópticos de lectura y se obtuvieron valores de ISI diferentes para cada uno de ellos y distintos del valor recomendado por el fabricante. Se valoró una muestra de plasma con cada uno utilizando el ISI calculado para ellos; en este caso se hallaron valores similares entre sí y con las del reactivo de referencia por el método manual. Se pudo apreciar que si se aplicaba directamente el ISI declarado por el fabricante, los valores se desviaban de estos últimos. (47)

Para minimizar estas variaciones, algunos fabricantes de reactivos reportan para su tromboplastina tres valores de ISI: para método manual, para lectores ópticos y para lectores mecánicos, pero aún así, se hace necesaria la calibración del sistema a utilizar, bien por el método tradicional de estandarización del TP orientado por la OMS (45), o bien mediante el uso de plasmas certificados liofilizados con valores de INR conocidos con los cuales es posible reducir la variación de los valores de INR obtenidos con diferentes Tromboplastinas y coagulómetros. (43, 48). Por todo lo que se ha expuesto, los pacientes medicados con ACO, es decir con Terapia de Anticoagulación Oral (TAO), precisan de un seguimiento y control regular tanto del TP; pero fundamentalmente de la Razón Internacional Normalizada (INR), pese a todas las variaciones que se han explicado. (49)

Rutinariamente este control suele ser determinado en un hospital o centro que cuente con laboratorio para pruebas de coagulación; obteniéndose del paciente con TAO, una muestra de venopunción que se anticoagulará, generalmente con Citrato de Sodio al 3,2 %. Posteriormente el plasma obtenido se procesará manualmente o en un coagulómetro semi o completamente automatizado, según la disponibilidad y nivel de número de muestras procesadas en el laboratorio. Esto puede ser un inconveniente con respecto a la toma de muestra de sangre, procesamiento y el tiempo invertido en acudir a un laboratorio. (50)

f. Coagulómetros Portátiles en la medición del TP e INR

Las primeras referencias a la posibilidad del control del TAO de forma ambulatoria son bastante antiguas, y se remontan a finales de la década de los 70. Desde su comercialización, el control del TAO con Coagulómetros Portátiles generó mucha controversia, de manera que la generalización de su uso ha sido muy cuestionada y su difusión muy limitada a algunos países y ámbitos concretos. (51)

Las primeras experiencias en el Autocontrol (AC) domiciliario se produjeron en Alemania a comienzos de la década de los 90 (en este país el AC es, desde hace años, una práctica rutinaria), aunque posteriormente se han ido realizando pruebas piloto en otros países como los EEUU o el Reino Unido. Son, precisamente, estos tres países los que han desarrollado más experiencias en el AC y de dónde proviene la mayoría de la literatura disponible. (52, 53)

Con posterioridad a la introducción de los CP, ha existido bastante interés por validar los aparatos, los cuales resultan sencillos en su utilización, rápidos en la medición del INR y TP, y por usarse sangre capilar como muestra, satisfactoriamente aceptados. (9, 31, 54, 55).

Los Coagulómetros portátiles, basan la medición del Tiempo de Protrombina (PT) e INR, mediante el principio de determinación electroquímico, midiendo directamente la actividad de la trombina. La Tromboplastina producida por tecnología recombinante, con un ISI = 1, es utilizada como reactivo en forma desecada en una zona específica de una tira de prueba. Al activarse la trombina, producto de la reacción con la muestra capilar, ésta va escindir a un sustrato contenido también en la tira, produciendo una sustancia eléctricamente activa: la fenilendiamina. Esta diferencia de potencial producido por la fenilendiamina, será registrada en los electrodos de oro impregnados en la tira reactiva, midiéndose a través de un láser instalado en el equipo portátil. Siendo el TP igual al tiempo en que tarda en ocurrir este cambio de potencial, y el INR calculado en base al ISI proporcionado por el fabricante. (56).

2.1.4. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DEL PROBLEMA.

¿Existe correlación entre los resultados de la Razón Normalizada Internacional (INR), obtenidos mediante el: Coagulómetro Portátil Coaguchek XS y el Sistema de Medición Automatizado en plasma BCS System (DADE-Behring Laboratories); en pacientes con Terapia de Anticoagulación Oral (TAO), en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins?

2.2. PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS.

Existe correlación entre los resultados obtenidos en el Sistema de Autocontrol: Coagulómetro Portátil Coaguchek XS; y el Coagulómetro Automatizado: BCS System (DADE-Behring Laboratories), en la determinación del INR, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

2.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.3.1. GENERAL

- Determinar si existe correlación entre los resultados obtenidos en el Sistema de Autocontrol: Coagulómetro Portátil Coaguchek XS; y el Coagulómetro Automatizado: BCS System (DADE-Behring Laboratories), en la determinación del INR, en los pacientes en Tratamiento Anticoagulación Oral, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

2.3.2. ESPECIFICOS

- Determinar si ambos métodos pueden ser intercambiables, a través de la determinación del índice de correlación entre ambos sistemas de medición: Coagulómetro Portátil Coaguchek XS y Coagulómetro Automatizado: BCS System (DADE-Behring Laboratories), en la determinación del INR, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Determinar la Reproducibilidad en los resultados del INR de los pacientes con Terapia de Anticoagulación Oral (TAO), proporcionados por el Sistema de Autocontrol: Coagulómetro Portátil Coaguchek XS.
- Determinar los tipos de enfermedades que más frecuentemente precisan de Terapia de Anticoagulación Oral en el hospital Edgardo Rebagliati Martins.

2.4. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO.

Dada la alta prevalencia de pacientes que hoy por hoy reciben TAO, cualquier mejora en la asistencia tiene un impacto importante. Tal es así que en los últimos años, sobre todo en los países desarrollados; ha aumentado el número de consultas donde se realiza el control del TAO a través de Coagulómetro Portátil (CP), ya que ésta es una técnica menos dolorosa, con un tiempo de respuesta más rápida y utiliza los mismos criterios de INR que en sangre venosa (10).

La realidad es que los CP, se han ido incorporando a la prestación de servicios de salud, utilizándose con criterios no siempre uniformes, y habiéndose estudiado en por lo menos 6 revisiones sistemáticas sobre su eficacia para el autocontrol (AC) del TAO. (11, 12, 13, 14, 15, 16).

Nuestro país, no ha sido la excepción en cuanto a la masificación de las consultas para el control de los pacientes con Terapia de Anticoagulación Oral (TAO). Más aún, si

consideramos que nuestro sistema de salud centraliza (por diversas razones), la oferta de atenciones del servicio de Hematología, en los Hospitales y Centros de mayor resolución.

El sistema de atención en ESSALUD se estructura de modo similar, a través de sus diferentes redes; centralizándose las atenciones Hematológicas, en Centros como el Hospital Edgardo Rebagliati, el cual tiene que afrontar una numerosa cantidad consultas, produciendo que el seguimiento y control de los pacientes con TAO, se dificulte por todas las consideraciones ya expuestas.

En tal sentido, se hace necesario analizar la posibilidad de introducir estos nuevos métodos de Autocontrol (AC) de INR, por medio de Coagulómetro Portátil, como parte de un programa para establecer un más rápido y eficaz seguimiento y monitorización de los pacientes que reciben TAO.

Es con este fin, que se requiere establecer una relación de concordancia, entre los resultados del INR, obtenidos con el método de medición habitual en el Hospital Edgardo Rebagliati, la cual se realiza a través del Coagulómetro Automatizado BCS System (DADE- Behring Laboratories), que utiliza como muestra sangre venosa (plasma); y el método de medición de INR, en base al Coagulómetro Portátil: Coaguchek XS.

Cabe además señalar, que en el Perú, y más aún en el hospital Edgardo Rebagliati no se ha realizado a la fecha, esta comparación de metodologías, no utilizándose por el momento en dicho hospital el referido Coagulómetro Portátil.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO,

- Observacional: Se describirán las variables sin ejercer algún control sobre ellas.
- Analítico: De tipo explicativo ya que no solo se describirá el comportamiento de la variable, si no que se establecerán relaciones causales entre las variables.

3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

- Transversal: Todas las variables una vez recolectadas, se analizarán en un mismo momento.
- Prospectivo: La información se recogerá a través de la medición del INR en los pacientes que se vayan presentando a lo largo del periodo establecido para la medición, y hasta completar el tamaño muestral calculado.

3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio serán todos los pacientes que reciben Terapia de Anticoagulación Oral (TAO) con Warfarina, y acuden a control a los Consultorios de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el mes de Mayo del 2011 se realizará un muestreo por Conveniencia.

3.4. MUESTREO DEL ESTUDIO Y TAMAÑO MUESTRAL

Se realizará un muestreo por conveniencia. Se ha considerado para el estudio un total de 80 pacientes como muestra; lo cual se ha calculado a través de la formula simplificada de Lehr:

$$n = \left(\frac{8}{r^2} \right) + 2$$

Donde: n = Tamaño de muestra.

r = Coeficiente de correlación esperado.

Para un $p = 0,05$ y una Potencia de 80%.

Cada uno de los pacientes que acuda a su control de INR por llevar Terapia de anticoagulación oral en el Hospital Rebagliati, podría ser elegido para formar parte del muestreo y lo que determina finalmente su participación, es la voluntad de participar en el estudio. Puesto que el estudio valora y analiza datos obtenidos al medir una variable: INR, por dos diferentes metodologías; en realidad el tamaño muestral considerado en el

estudio es suficientemente apropiado para evaluar la concordancia de los resultados obtenidos por uno y otro método, ya que cuanto mayor sea la diferencia en el valor de las mediciones realizadas, menor será la correlación, y la gráfica de la curva será también dispar.

3.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

3.5.1. Criterios de Inclusión:

- Ser paciente de HNERM recibiendo por lo menos dos meses de TAO, debido a cualquier causal de enfermedad (fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, prótesis valvular y otras).
- Mostrar estabilidad hemodinámica en la evaluación general
- Estar motivado a colaborar en el estudio.

3.5.2. Criterios de Exclusión:

- No mostrar deseo de participar en el estudio.

3.6. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO.

3.6.1. Razón Normalizada Internacional (INR): Parámetro de medición utilizado para corregir la variabilidad de resultados en los diferentes laboratorios, al reportar la medida del Tiempo de Protrombina (TP). Variabilidad que se aprecia, entre otros factores debido a la diferencia de los reactivos de Tromboplastina utilizados en la prueba. Se ha establecido un modelo que se basa en la regresión lineal de los logaritmos de los TP en segundos. Comparándola con una preparación de Tromboplastina de referencia, obtenida a partir de extracto de cerebro humano; la sensibilidad de la Tromboplastina dada por la pendiente de la línea de regresión denominada ésta: Índice de Sensibilidad Internacional (ISI); este valor de ISI para cada reactivo de Tromboplastina debe ser proporcionado por el fabricante del reactivo de Tromboplastina utilizado. El valor del INR, finalmente, se calcula elevando la razón TP Paciente / TP Control al valor de ISI; resultando una razón teórica equivalente a que se hubiera obtenido de realizar la determinación del TP con la preparación de referencia, y la cual constituye la forma correcta de expresión de los resultados del TP cuando se trata de control de tratamiento con ACO.

$$INR = \left(\frac{TP \text{ Paciente}}{TP \text{ Control}} \right)^{ISI}$$

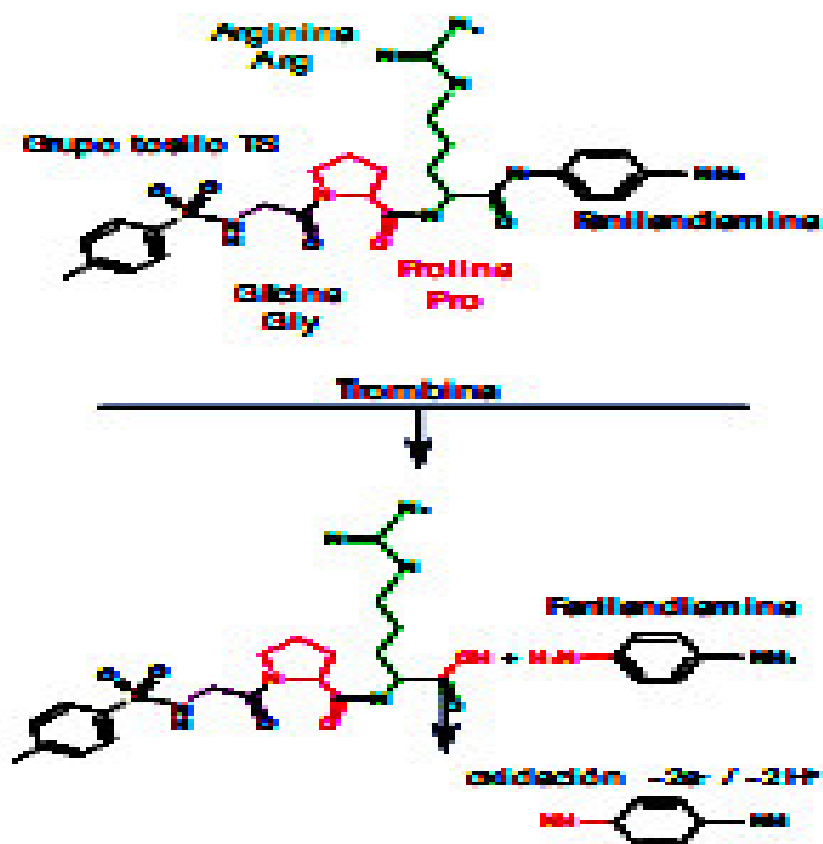
3.6.2. Medición de INR en Coagulómetro Automatizado BCS System

(DADE-Behring Laboratories): Se realiza utilizando la metodología coagulativa; que consiste en primero calcular el Tiempo de Protrombina tras agregar el reactivo de Tromboplastina comercial, y a partir de allí determinar el punto final de en que se produce la polimerización de los monómeros de fibrina en una estructura fibrilar, lo que da lugar al cambio de consistencia en la muestra de plasma analizada, que pasa de solución a gel. Para esta determinación se utiliza el modo de lectura óptico, en el cual se va a medir la variación de la densidad óptica que experimenta la luz, a una determinada longitud de onda, cuando va a atravesar por la muestra de plasma, la cual inicialmente es líquida (medición inicial), para luego, al comenzar la coagulación, volverse de naturaleza sol-gel, por la polimerización de la fibrina (medición final). Esta variación de magnitud es captada por un fotodetector o celda fotoeléctrica ubicada del otro lado de la muestra. Dicho de otro modo, el plasma al tornarse mas opaco, disminuye la cantidad de luz que puede pasar a través de él, lo cual coincide con la formación del coagulo, y significando el valor del TP; el cual al ser comparado con el valor de un TP Control, y como exponente el valor del ISI (proporcionado por el fabricante del reactivo de Tromboplastina) según la formula señalada, anteriormente nos indicará el valor del INR.

3.6.3. Medición de INR en el Coagulómetro Portátil Coaguchek XS:

Este sistema basa la medición del INR por medio del principio electroquímico (Figura 1), midiendo directamente la actividad de la trombina. Para ello cuenta con la incorporación en la zona de reacción de una Tromboplastina producida por tecnología recombinante, la cual tiene un ISI = 1, es utilizada como reactivo en forma desecada en una zona específica de una tira de prueba. Cuando se activa la trombina, producto de la reacción con la muestra de sangre, ésta va clivar a un sustrato contenido también en la tira, produciendo una sustancia eléctricamente activa: la fenilendiamina. La diferencia en el potencial producido por el cambio de electroquímico de la fenilendiamina, será registrada en los electrodos de oro impregnados en la tira reactiva, cuantificándose luego por medio de un láser instalado en el equipo portátil. Siendo el TP igual al tiempo en que tarda en ocurrir este cambio de potencial, y el INR calculado en base al ISI proporcionado por el fabricante. Las especificaciones técnicas del equipo se muestran en la sección Anexos (TABLA 1).

Figura 1.



3.7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA
Razón Normalizada Internacional (INR)	Cuantitativo	Valor Numérico	Número
Medición de INR en Coagulómetro Automatizado BCS System	Cuantitativo	Valor Numérico	Número
Medición de INR en Coagulómetro Portátil Coaguchek XS	Cuantitativo	Valor Numérico	Número
Tipo de enfermedad que motiva la anticoagulación oral	Cualitativo	Valor numérico	Número de casos por tipo de enfermedad

3.8. TAREAS ESPECÍFICAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.

El estudio se realizará durante un periodo de 30 días (Mayo del 2011).

A los pacientes participantes de cada día, se les realizará una punción venosa con extracción de sangre anticoagulada con citrato de sodio 3,2 % tal como se les realiza habitualmente para su control periódico de INR, para luego procesarse con el Equipo automatizado del Hospital Rebagliati: BCS System (DADE-Behring Laboratories), para ello los tubos con las muestras serán llevadas al laboratorio de coagulación del Hospital para su procesamiento.

Adicionalmente, se obtendrá una gota de sangre de capilar para la determinación de INR en por medio del Coagulómetro Portátil: Coaguchek XS.

Ambas pruebas se practicarán por duplicado, no implicando por ello una obtención adicional de mayor volumen sanguíneo, en el paciente participante.

La toma de muestra siempre será realizada por el mismo Tecnólogo médico de laboratorio, con el fin de facilitar la reproducibilidad los resultados.

La determinación de la INR con el Equipo automatizado del Hospital Rebagliati: BCS System (DADE-Behring Laboratories) precisará que en dicho equipo se hayan optimizado las calibraciones y controles internos y externos previamente.

La determinación del INR en el Coagulómetro Portátil de tira seca Coaguchek XS en cada caja de tiras lleva un chip, que al introducirlo en el coagulómetro, aporta los datos de valor del ISI, número de lote y fecha de caducidad. No precisa calibración, aunque sí se realizaran controles internos de forma periódica.

Los resultados obtenidos se anotarán en la hoja de recolección de datos (Anexo 1), para su posterior análisis estadístico, a fin de valorar la correlación de los datos obtenidos por ambos sistemas de medición.

3.9. ASPECTO ÉTICO Y CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA.

El presente estudio se basa en la comparación de datos obtenidos por dos metodologías diferentes de medición. Estos datos, son resultados conseguidos a partir del procesamiento de las muestras de sangre de pacientes anticoagulados que acuden al Hospital Rebagliati a su control periódico de INR, y el proceder es similar al que habitualmente los pacientes reciben cuando los pacientes son citados a dicho control. Además el presente estudio no entraña ningún riesgo adicional para el paciente, ya que el volumen de sangre obtenido para la muestra de sangre capilar es mínimo (1 gota); considerándose por ello que el estudio **no requiere de la evaluación del comité de ética adicional para su realización.**

La información personal de cada paciente participante permanecerá en el anonimato, y solo será del conocimiento del investigador. Los datos referentes a datos de la Historia Clínica como diagnóstico que motiva anticoagulación oral y enfermedades adicionales solo se emplearán para generar una fuente estadística sobre la prevalencia de los diferentes diagnósticos que requieren anticoagulación oral. (GRÁFICO 3)

Tanto los obtenidos con la metodología de Coagulómetro Portátil: Coaguchek; como la obtenida por la forma habitual (Coagulómetro Automatizado), se entregarán al paciente en su tarjeta de control que éste posee por ser paciente en Tratamiento con Anticoagulación Oral del Hospital Rebagliati.

Los datos obtenidos de los resultados de esta evaluación serán almacenados en hojas de registro de papel (TABLA 2) y procesados en hojas de cálculo del Programa informático SPSS 17.0.

3.10. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se pretenden efectuar medidas de centralización y dispersión. El grado de acuerdo se valorará por el estudio de la media de las diferencias, que contrasta las mediciones proporcionadas por los dos procedimientos en cada sujeto. Para ello se calcularán las diferencias de los dos valores obtenidos por cada procedimiento en cada sujeto. Se halla la media del conjunto de las diferencias y su desviación estándar (DE). Luego se establece un intervalo de concordancia de 2 DE respecto a la media y entre los dos límites debe observarse el 95% de los valores de las diferencias encontradas entre ambas determinaciones. De esta manera, cuanto más estrecho sea el intervalo, menos diferencia de medición existe y, por tanto, más acuerdo.

Los cálculos se realizaron con el programa informático SPSS 17.0.

4. RESULTADOS

Se procesaron los datos de las mediciones realizadas con ambos equipos obteniéndose los siguientes resultados (TABLA 3):

La Media y la **Desviación Estándar (DE)** de las INR obtenidas fueron respectivamente: **2,04** y **0,78** para sangre venosa: **Coagulómetro Automatizado (BCS SYSTEM)** **2,12** y **0,86** para sangre Capilar: **Coagulómetro Portátil (Coaguchek XS)**.

El **Coefficiente de Correlación de Pearson** fue: **$r = 0,978$** .

Esta correlación obtenida entre ambos métodos se representa en la GRÁFICA 1.

Se calculó la **Media de las Diferencias** entre las mediciones de INR con ambos sistemas de medición: **0,07**; así como también se calculó la **Desviación Estándar (DS)** de estas diferencias: **0,19**. Las cuales están representadas en la TABLA 3.

Así mismo, se determinaron los **límites superior e inferior** obtenidos (**+0,45** y **-0,31**), lo cual representa al **95%** de las diferencias, lo que representa un **Intervalo** entre estos valores de **0,76**. GRÁFICO 2.

Se encontró que de los 80 pacientes que participaron en el estudio, la prevalencia de las enfermedades que motivan la anticoagulación fue la siguiente: (GRÁFICO 3 y TABLA 4)

Prótesis Valvular	13
Trombosis Venosa Profunda (TVP)	23
Fibrilación Auricular	14
Post IMA	9
Neoplasia	12
Post ACV	9

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En base a los cálculos obtenidos de correlación de Pearson ($r= 0,978$), se aprecia que existe una buena correlación, ya que conforme el valor de éste sea mas cercano a 1, la probabilidad de que dicha correlación se deba al azar es menor.

En la GRÁFICA 1 además, puede observarse buena asociación de los resultados hasta valores de INR aproximados de 4,0, y a partir de este punto, la línea pendiente (Línea roja) se desplaza hacia la izquierda, ósea que en ese sentido el Coagulómetro Portátil Coaguchek XS mide con un mayor valor que el Coagulómetro automatizado BCS System éstos resultados.

Por otro lado, al analizar los datos obtenidos del cálculo de la media de las diferencias entre los dos métodos (media = 0,07), y la DE (0,19), (TABLA 3) se aprecia un intervalo de éstas diferencias relativamente reducido, Si consideramos que a mayor estrechamiento de este intervalo, existirá una menor diferencia entre ambos métodos de medición del INR; por tanto se deduce que existirá también, una mayor concordancia entre las mediciones obtenidas con el Coagulómetro Portátil Coaguchek XS y el Coagulómetro Automatizado usado como referencia: BCS System.

Además, al analizar los datos de la GRÁFICA 2, se aprecia que los valores de la diferencia entre las mediciones realizadas con ambos tipos de Coagulómetros tienden a ubicarse alrededor de la línea horizontal ideal (próxima a 0), y se mantiene así hasta valores de INR próximos a 3,0; observándose que a medida que aumenta el valor de INR hasta cifras próximas a 4,0 las diferencias se incrementan, y los valores de a éstas salen del rango de 2 DS, es decir fuera del 95% aceptable. Esta apreciación al contrastarla con los resultados observados en la GRÁFICA 1, nos señala que a medida que los resultados en la medición del INR con el Coagulómetro Portátil Coaguchek XS empiezan a incrementarse de 3 a 4, e incluso por encima de este rango, la confiabilidad de la concordancia en las mediciones obtenidas con este equipo es menor.

Sin embargo el Tratamiento de anticoagulación oral que se aplica generalmente a la mayoría de pacientes, promueve un rango terapéutico de INR de 1,5 a 3,0 en la gran mayoría de pacientes, por lo que no tendría demasiada implicancia el hecho de que a valores mayores a 3,5 la concordancia entre ambos equipos disminuya, ya que un resultado de INR, por ejemplo mayor de 4, medido en el coagulómetro portátil Coaguchek XS, implicaría una actitud terapéutica de alarma y la comprobación del resultado con el sistema de referencia del centro hospitalario, por el solo hecho de ser alto para cualquier paciente, y señalar la evidencia de una sobrecoagulación y el consiguiente riesgo de hemorragia.

6. CONCLUSIONES

1. Existe una correlación aceptable (Coeficiente de correlación de Pearson $r = 0,978$) entre los resultados obtenidos al medir el INR con el Coagulómetro Portátil: Coaguchek XS y el Coagulómetro Automatizado utilizado como referencia BCS System.
2. Ambos equipos podrían medir valores de INR en pacientes con TAO y ser intercambiables hasta rango de INR aproximadamente de 3,5; ya que sobre este valor los resultados de ambos equipos ya no son tan concordantes.
3. Existen diversas enfermedades que son motivo de tratamiento anticoagulante, siendo la warfarina el medicamento mayormente utilizado, en el presente estudio la enfermedad prevalente en los 80 pacientes estudiados fue la Trombosis Venosa Profunda (TVP) seguida de la Fibrilación Auricular, Prótesis valvulares y Neoplasias diversas.
4. Aunque no fue motivo del presente estudio, evaluar el tiempo de respuesta del resultado de cada equipo de medición, se pudo constatar que el resultado obtenido con el coagulómetro portátil Coaguchek XS se expresaba en poco menos de 2 minutos; comparado al tiempo que se conseguía con el coagulómetro automatizado BCS System, el cual oscilaba entre las 2 a 4 horas desde la toma de muestra, y esto en virtud a la gran demanda de pruebas de coagulación que se exigen en nosocomios como el Hospital Rebagliati. En ese sentido, el empleo de metodologías que simplifiquen esta demanda y con adecuada eficacia, sería conveniente; quedando así mismo pendiente, la evaluación en el aspecto referente al Costo-Beneficio de estos equipos.

7. RECOMENDACIONES

Dada la alta prevalencia de pacientes que reciben TAO, en el Hospital Edgardo Rebagliati, cualquier mejora en la asistencia tiene un impacto importante.

En los últimos años alrededor del mundo ha aumentado el número de consultas donde se realiza el control del TAO en sangre capilar, a través de coagulómetros portátiles, mediante extracción en el pulpejo del dedo, ya que ésta es una técnica menos dolorosa, con un tiempo de respuesta más rápida y utiliza los mismos criterios de INR que en sangre venosa.

Sin embargo, estos coagulómetros deben ser evaluados en cada realidad hospitalaria para comprobar que los resultados obtenidos sean intercambiables, es decir, concordantes con las mediciones obtenidas con el método de rutina de cada centro hospitalario.

Dado el buen grado de acuerdo encontrado entre ambos métodos: Coaguchek XS vs. BCS System, se podría recomendar el uso del sistema Portátil de medición Coaguchek XS para el control del TAO en sangre capilar, sin embargo teniendo siempre en cuenta que la sobrevaloración del resultado comienza partir de valores de INR superiores a 3,5 aproximadamente; y en ese sentido, la concordancia con un método automatizado usado como referencia será menor.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Brotóns F. Tratamiento anticoagulante oral. Generalidades. En: Simposium Internacional sobre la utilización de los anticoagulantes orales en Europa. 1ed. Barcelona: IMMUNO, 1993:35-41.
2. Cava F, Gómez del Campo A, García B, Barral JM, Cava C. La monitorización del tratamiento con anticoagulantes orales. Utilización de un lenguaje común. *Medicina Integral* 1993; 21: 229-232.
3. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114(5 Suppl.): 445S-469S.
4. Rodríguez D, Agustí A. Anticoagulación en los pacientes de edad avanzada y fibrilación auricular crónica no reumática. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 436-437.
5. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 4;142(1):1-10.
6. Fitmaurice DA, Hobbs FDR, Murray JA. Monitoring anticoagulation in primary care. *Br Med J* 1996; 312: 1431-1432.
7. Noya MS, López MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Resultados de la encuesta nacional del tratamiento anticoagulante oral. *Hematología (ed. esp.)* 2001;86 (Supl 1):279-85.
8. Fairweather RB, Ansell J, Van den Besselaar AM, Brandt JT, Bussey HI, Poller L, et al. College of American Pathologist Conference XXXI on Laboratory Monitoring of anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1997;108:410-3.
9. Vacas M, Lafuente PJ, Cuesta S, Iriarte JA. Comparative study of a portable monitor for prothrombin time determination, Coaguchek®, with three systems for control of oral anticoagulant treatment. *Haemostasis* 1998;28(6):321-8.
10. Navarro JL, César JM, Garcia-Frade LJ, Pardo A, Avello AG, Trejo R, et al. Control de la anticoagulación oral en sangre capilar. *Sangre* 1994;39: 257-260.
11. De Solá-Morales Serra O, Elorza RJM. Coagulómetros portátiles: una revisión sistemática de la evidencia científica del autocontrol del tratamiento anticoagulante oral *Med Clin (Barc)* 2005 124:321–325.
12. Odegaard KJ. Self-management in anticoagulation a meta-analysis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004 124(22):2900–2903.
13. Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2004 Feb. 91(2):225–232
14. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 Feb 4. 367(9508):404–411.
15. Medical Science Advisory Committee, Department of Health and Aging. The use of INR point-of-care testing in general practice: assessment report [MSAC application 1071]. 2005.

16. Philip S Wells, Allan Brown, James Jaffey, Lynda McGahan, Man-Chiu Poon, .Safety and effectiveness of point-of-care monitoring devices in patients on oral anticoagulant therapy: a meta-analysis. *Open Medicine*, Vol 1, No 3.2007.
17. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Albert M et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-20.).
18. WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-third Report. World Health Organ Tech Rep Sev 1983: 81-105.
19. Bussey HI, Force RW, Bianco TM. Reliance on prothrombin time ratios causes significant errors in anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 278-82.
20. Lucas FV, Duncan A, Jay R, Coleman R, Craft P. A novel whole blood capillary technique for measuring the prothrombin time. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 42-6.
21. Yano Y, Kambayashi J, Murata K, Shiba E, Sakon M, Kawasaki J et al. Bedside monitoring of warfarin therapy by a whole blood capillary coagulation monitor. *Thromb Res* 1992; 66: 583-5.
22. Kissner HJ, Jennings I, Ludington RJ, Begin T. Evaluation of the Ciba Corning Bookrack 512 coagulation monitor for the control of oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 1991; 44: 950-3.
23. Kaatz SS, White RH, Hill J, Mascha E, Humphries JE. Accuracy of laboratory and portable monitor international normalized ratio determinations.Comparisons with a criterion standard. *Arch Intern Med*.1995; 155: 1861-7.
24. Koerner SD; Fuller RE. Comparison of a portable capillary whole blood coagulation monitor and standard laboratory methods for determining international normalized ratio. *Mil Med* 1998; 163: 820-5.
25. Chapman DC, Stephens MA, Hamann GL, Bailey LE, Dorko CS. Accuracy, clinical correlation, and patient acceptance of two handheld time monitoring devices in the ambulatory setting. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 775-80.
26. Eiswirth G, Walch S, Bommer J. New bedside test for monitoring anticoagulation during hemodialysis. *Artif Organs* 1998; 22: 346-8.
27. Dehara K, Yoshiba M, Inoue K, Sugata FA. Simple method for evaluating prothrombin time in severe liver disease. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 358-60.
28. Andrés Plaza-Costa, Pilar García-Romero, Rafael Poveda Roda. Estudio comparativo entre el valor del INR y la determinación del tiempo de protrombina mediante el coagulómetro portátil Coaguchek® en el tratamiento dental del paciente anticoagulado. *Medicina Oral* 2002; 7: 130-5
29. Ruzicka K, Kapiotis S, Quehenberger P, Handler S, Hornykewycz S, Michitsch A et al. Evaluation of bedside prothrombin time and activated partial thromboplastin time measurement by coagulation analyzer Coaguchek Plus in various clinical settings. *Thromb Res* 1997; 87: 431-40.
30. García-Sanz R, Alberca I, Vázquez L, Hernández JM, Castellanos A. Control del tratamiento con anticoagulantes orales mediante un método automatizado. *Sangre* 1994; 39(2): 95-98.

31. Gosselin R, Owings JT, White RH, Hutchinson R, Branch J. A comparison of Point-of-Care Instruments Designed for Monitoring Oral Anticoagulation with Standard Laboratory Methods. *Thromb Haemost* 2000; 83: 698-703.
32. Douketis JD, Lane A, Milne J. Accuracy of a portable international normalization ratio monitor in out patients receiving long-term oral anticoagulant therapy: Comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. *Thrombosis Research* 92.1998):11-17.
33. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, Mol B, Prins M, Hutten B. Oral anticoagulation self management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised crossover comparison. *Lancet* 2000; 356: 97-102.
34. Puerta P. Experiencia en atención domiciliaria al paciente anticoagulado. *Diagnostics Roche*, 1998.
35. Schofield FW. Damaged sweet clover; the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am Vet Med Ass* 1924; 64:553-6.
36. Roderick LM. A problem in the coagulation of the blood; "sweet clover disease of the cattle". *Am J Physiol* 1931;96:413-6.
37. Douglas AS. Historical aspects of anticoagulant therapy. Oxford: Blackwell Scientific Publications, *Anticoagulant therapy*. 1962:1-7.
38. Bell R. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K epoxide cycle. *Fed Proc* 1978;37:2599-604.
39. Preston FE. Quality control and oral anticoagulation. *Thromb Haemostas* 1995;74:515-20.
40. Quick AJ. The prothrombin time in haemophilia and obstructive jaundice. *J Biol Chem* 1935;109:73-4.
41. Morrissey JH, Fair DS, Edgington TS. Structure and properties of the human tissue factor apoprotein. *Thromb Haemostas* 1987;58:257-9.
42. Fernández MA, Aznar J. La estandarización del control de la terapia anticoagulante oral (TAO) comienza en la fase preanalítica. *Rev Iberoam Tromb Hemostasia* 1997;10:161-2.
43. Poller L, Thomson JM, Taberner DA, Clarke DK. The correction of coagulometer effects on international normalized ratios: a multicentre evaluation. *Br J Haematol* 1994;86:112-7.
44. Biggs R, Denson KW. Third report on the standardization of one-stage prothrombin time for the control of anticoagulant therapy. *Thromb Diath Haemorrh* 1967;26:445-50.
45. Kirwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemostas* 1983;49:238-45.
46. Besselaar AMHP vanden, Evatt BL, Brogan DR. Proficiency testing and standardization of prothrombin time: effect on thromboplastin, instrumentation and plasma. *Am J Clin Pathol* 1984;82:688-99.
47. Ray MJ, Smith IR. The dependence of the International Sensitivity Index on the coagulometer used to perform the prothrombin time. *Thromb Haemostas* 1990;63:424-9.

48. Morritz B, Lang H. "AK-Calibrants": a step forward in the standardization of the INR. *Ann Hematol* 1995;70(Suppl I):A27.
49. Schulman S. Oral anticoagulation. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, editors. *Williams hematology*. 6th ed 2001:1777–92.
50. Chai SJ, Macik BG, Improving the safety profile of warfarin. *Semin Hematol* 2002 Jul. 39(3):179–186.
51. Erdman S, Vidne B, Levy MJ. A self control method for long term anticoagulation therapy. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1974;15:454-7.
52. Mörsdorf S, Erdlenbruch W, Taborski U, Schenk JF, Erdlenbruch K, Novotny-Reichert G, Krschek B, Wenzel E, Training of patients for self-management of oral anticoagulant therapy: standards, patient suitability, and clinical aspects. *Semin Thromb Hemost* 1999 25(1):109–115.
53. Sunderji R, Fung A, Gin K, Shalansky K, Carter C, Patient self-management of oral anticoagulation: a review. *Can J Cardiol* 2003 Jul. 19(8):931–935.
54. Cosmi B, Palareti G, Moia M, Carpenedo M, Pengo V, Biasiolo A, et al. Accuracy of a portable prothrombin time monitor (Coagucheck®) in patients on chronic oral anticoagulant therapy: a prospective multicenter study. *Thromb Res*.2000;100:279-86.
55. Van den Besselaar AM, Meeuwisse-Braun J, Schaefer-van Mansfeld H, Van Rijn C, Witteveen E. A comparison between capillary and venous blood international normalized ratio determinations in a portable prothrombin time device. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11:559-62.
56. Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChekXS® portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol*. 2007 Mar;60(3):311-4. Epub 2006 Jun 2.
57. Vives J, Aguilar J. *Manual de Técnicas de Laboratorio em Hematología*. Editorial Masson. 3ª Edición. 2006. p607-608.
58. Rodak B. *Hematología, Fundamentos y Aplicaciones Clínicas*. Editorial Panamericana. 2ª Edición. 2005.p762-764.

ANEXOS

TABLA 1
PRINCIPALES ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE COAGUCHEK

Aparato CoaguChek® XS	
Principio de la prueba	Determinación electroquímica del tiempo de protrombina (TP/INR) mediante el uso de tromboplastina recombinante humana (ISI = 1,0)
Tiempo de medición	1 minuto
Pantalla	LCD con iconos
Encendido	Automático al introducir la tira
Apagado	Automático (transcurridos tres minutos desde la última operación)
Memoria	100 resultados con fecha y hora
Fuente de alimentación	4 pilas AAA de 1,5 V
Dimensiones	18,8 x 7,8 x 2,8 cm
Temperatura de funcionamiento	18°C - 32°C
Humedad relativa	10 - 88 %
Altitud máxima	4.800 m.
Peso	127 g.
Alarmas	Personalizable, indicación de fuera del margen terapéutico

Titras reactivos CoaguChek® XS PT	
Volumen de la muestra	10 µl
Tipo de muestra	Sangre fresca total capilar o venosa
Aplicación de la muestra	Por capilaridad desde arriba o por los lados de la tira
Intervalo de medición	INR: 0,8-8,0
Unidad de medida	INR, segundos, % Quick
ISI (índice de sensibilidad internacional)	ISI = 1,0
Calibración	Autom. con chip de código. (Este método calibrado frente al método de referencia internacional)
Precisión	CV inferior a 4,8%
Control de calidad	OBIS (control de calidad integrado del sistema) y OSIC (control de calidad integrado en el único canal de la tira)
Estabilidad	Pueden conservarse a temperatura ambiente.
Interferencias	Ninguna interferencia de los valores de hematocrito comprendidos entre 25% y 85%. Ninguna interferencia del tratamiento con heparina: hasta concentraciones de HNF (heparina no fraccionada) equivalentes a 1 U/ml y hasta concentraciones de HBPM (heparina de bajo peso molecular) equivalentes a 2 U/ml de factor anti-Xa.

TABLA 2
CONSOLIDADO DE RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS MEDICIONES

Nº DE MUESTRA	MÉTODO EVALUADO COAGULÓMETRO PORTATIL (COAGUCHEK XS)		MÉTODO DE REFERENCIA COAGULÓMETRO AUTOMATIZADO (BCS SYSTEM)	
	1ª MEDICIÓN	2ª MEDICIÓN	1ª MEDICIÓN	2ª MEDICIÓN
1	2.45	2.40	2.35	2.30
2	1.95	1.90	2.05	2.00
3	5.50	5.35	4.75	4.75
4	2.55	2.60	2.40	2.40
5	2.20	2.20	2.30	2.30
6	2.60	2.60	2.65	2.60
7	2.15	2.10	2.00	2.00
8	1.60	1.60	1.50	1.50
9	1.55	1.60	1.55	1.50
10	1.80	1.75	1.90	1.90
11	1.85	1.85	1.95	1.90
12	3.00	2.90	3.25	3.20
13	1.60	1.55	1.70	1.70
14	3.90	4.00	4.40	4.45
15	5.20	5.10	4.45	4.45
16	3.50	3.40	3.20	3.25
17	2.70	2.70	2.60	2.60
18	1.20	1.25	1.15	1.10
19	2.40	2.40	2.35	2.35
20	2.65	2.60	2.55	2.50
21	2.10	2.10	2.10	2.10
22	1.20	1.20	1.15	1.10
23	1.95	2.00	2.00	2.10
24	2.55	2.50	2.40	2.40
25	1.20	1.20	1.15	1.15
26	1.75	1.70	1.75	1.75
27	3.10	3.00	2.85	2.80
28	2.15	2.10	2.00	2.00
29	2.65	2.60	2.40	2.40
30	2.30	2.20	2.30	2.35
31	1.70	1.70	1.60	1.70
32	1.95	1.90	1.80	1.80
33	1.60	1.60	1.70	1.70
34	1.45	1.50	1.30	1.30
35	1.70	1.70	1.65	1.60
36	2.05	2.00	2.00	2.00
37	2.25	2.20	2.00	2.00

38	1.15	1.10	1.10	1.10
39	1.35	1.30	1.40	1.40
40	1.10	1.10	1.10	1.10
41	1.15	1.10	1.10	1.15
42	1.10	1.10	1.05	1.10
43	1.15	1.10	1.00	1.00
44	1.50	1.40	1.40	1.40
45	4.30	4.00	3.35	3.30
46	1.95	1.90	1.95	1.90
47	2.00	2.00	1.90	1.90
48	2.15	2.10	2.05	2.00
49	3.70	3.60	3.25	3.30
50	2.75	2.70	2.50	2.55
51	2.10	2.10	2.00	2.00
52	3.25	3.00	2.95	3.00
53	1.10	1.10	1.15	1.15
54	2.25	2.20	2.10	2.10
55	2.40	2.30	2.20	2.20
56	2.40	2.35	2.20	2.25
57	2.90	2.80	2.70	2.80
58	1.85	1.80	1.90	1.90
59	2.25	2.30	2.40	2.40
60	1.10	1.10	1.10	1.10
61	1.10	1.10	1.10	1.15
62	1.15	1.10	1.05	1.10
63	1.00	1.00	1.00	1.00
64	2.25	2.20	2.20	2.20
65	2.50	2.40	2.00	2.10
66	1.70	1.70	1.60	1.70
67	3.10	3.00	2.70	2.75
68	2.30	2.30	2.20	2.20
69	1.35	1.30	1.30	1.30
70	3.05	3.00	2.50	2.55
71	1.10	1.00	1.00	1.10
72	1.00	1.10	1.00	1.00
73	2.20	2.20	2.30	2.25
74	2.40	2.45	2.50	2.50
75	2.25	2.20	2.30	2.30
76	1.80	1.80	1.90	1.90
77	2.20	2.20	2.10	2.00
78	1.90	2.00	2.00	2.00
79	1.40	1.50	1.50	1.50
80	2.30	2.20	2.40	2.35

TABLA 3
CALCULO DE VALORES EMPLEADOS EN FÓRMULAS PARA GRÁFICOS

MÉTODO EVALUADO COAGULÓMETRO PORTATIL (COAGUCHEK XS)			MÉTODO DE REFERENCIA COAGULÓMETRO AUTOMATIZADO BCS SYSTEM (DADE-BEHRING LABORATORIES)			DIFERENCIA ENTRE PROMEDIOS DE LECTURAS DE AMBOS MÉTODOS
1	2	PROMEDIO	1	2	PROMEDIO	
2.45	2.4	2.425	2.35	2.3	2.325	0.1
1.95	1.9	1.925	2.05	2	2.025	-0.1
5.5	5.35	5.425	4.75	4.75	4.75	0.675
2.55	2.6	2.575	2.4	2.4	2.4	0.175
2.2	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3	-0.1
2.6	2.6	2.6	2.65	2.6	2.625	-0.025
2.15	2.1	2.125	2	2	2	0.125
1.6	1.6	1.6	1.5	1.5	1.5	0.1
1.55	1.6	1.575	1.55	1.5	1.525	0.05
1.8	1.75	1.775	1.9	1.9	1.9	-0.125
1.85	1.85	1.85	1.95	1.9	1.925	-0.075
3	2.9	2.95	3.25	3.2	3.225	-0.275
1.6	1.55	1.575	1.7	1.7	1.7	-0.125
3.9	4	3.95	4.4	4.45	4.425	-0.475
5.2	5.1	5.15	4.45	4.45	4.45	0.7
3.5	3.4	3.45	3.2	3.25	3.225	0.225
2.7	2.7	2.7	2.6	2.6	2.6	0.1
1.2	1.25	1.225	1.15	1.1	1.125	0.1
2.4	2.4	2.4	2.35	2.35	2.35	0.05
2.65	2.6	2.625	2.55	2.5	2.525	0.1
2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	0
1.2	1.2	1.2	1.15	1.1	1.125	0.075
1.95	2	1.975	2	2.1	2.05	-0.075
2.55	2.5	2.525	2.4	2.4	2.4	0.125
1.2	1.2	1.2	1.15	1.15	1.15	0.05
1.75	1.7	1.725	1.75	1.75	1.75	-0.025
3.1	3	3.05	2.85	2.8	2.825	0.225
2.15	2.1	2.125	2	2	2	0.125
2.65	2.6	2.625	2.4	2.4	2.4	0.225
2.3	2.2	2.25	2.3	2.35	2.325	-0.075
1.7	1.7	1.7	1.6	1.7	1.65	0.05
1.95	1.9	1.925	1.8	1.8	1.8	0.125
1.6	1.6	1.6	1.7	1.7	1.7	-0.1
1.45	1.5	1.475	1.3	1.3	1.3	0.175
1.7	1.7	1.7	1.65	1.6	1.625	0.075
2.05	2	2.025	2	2	2	0.025
2.25	2.2	2.225	2	2	2	0.225
1.15	1.1	1.125	1.1	1.1	1.1	0.025
1.35	1.3	1.325	1.4	1.4	1.4	-0.075
1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	0
1.15	1.1	1.125	1.1	1.15	1.125	0

1.1	1.1	1.1	1.05	1.1	1.075	0.025
1.15	1.1	1.125	1	1	1	0.125
1.5	1.4	1.45	1.4	1.4	1.4	0.05
4.3	4	4.15	3.35	3.3	3.325	0.825
1.95	1.9	1.925	1.95	1.9	1.925	0
2	2	2	1.9	1.9	1.9	0.1
2.15	2.1	2.125	2.05	2	2.025	0.1
3.7	3.6	3.65	3.25	3.3	3.275	0.375
2.75	2.7	2.725	2.5	2.55	2.525	0.2
2.1	2.1	2.1	2	2	2	0.1
3.25	3	3.125	2.95	3	2.975	0.15
1.1	1.1	1.1	1.15	1.15	1.15	-0.05
2.25	2.2	2.225	2.1	2.1	2.1	0.125
2.4	2.3	2.35	2.2	2.2	2.2	0.15
2.4	2.35	2.375	2.2	2.25	2.225	0.15
2.9	2.8	2.85	2.7	2.8	2.75	0.1
1.85	1.8	1.825	1.9	1.9	1.9	-0.075
2.25	2.3	2.275	2.4	2.4	2.4	-0.125
1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	0
1.1	1.1	1.1	1.1	1.15	1.125	-0.025
1.15	1.1	1.125	1.05	1.1	1.075	0.05
1	1	1	1	1	1	0
2.25	2.2	2.225	2.2	2.2	2.2	0.025
2.5	2.4	2.45	2	2.1	2.05	0.4
1.7	1.7	1.7	1.6	1.7	1.65	0.05
3.1	3	3.05	2.7	2.75	2.725	0.325
2.3	2.3	2.3	2.2	2.2	2.2	0.1
1.35	1.3	1.325	1.3	1.3	1.3	0.025
3.05	3	3.025	2.5	2.55	2.525	0.5
1.1	1	1.05	1	1.10	1	0.05
1	1.1	1.05	1	1	1	0.05
2.2	2.2	2.2	2.3	2.25	2.275	-0.075
2.4	2.45	2.425	2.5	2.5	2.5	-0.075
2.25	2.2	2.225	2.3	2.3	2.3	-0.075
1.8	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	-0.1
2.2	2.2	2.2	2.1	2	2.05	0.15
1.9	2	1.95	2	2	2	-0.05
1.4	1.5	1.45	1.5	1.5	1.5	-0.05
2.3	2.2	2.25	2.4	2.35	2.375	-0.125
MEDIA		2.12			2.04	0.073
DESVIACIÓN EESTANDAR (DE)		0.86			0.78	0.19
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON						0.978

GRAFICO 1

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON

GRAFICO DE CORRELACIÓN

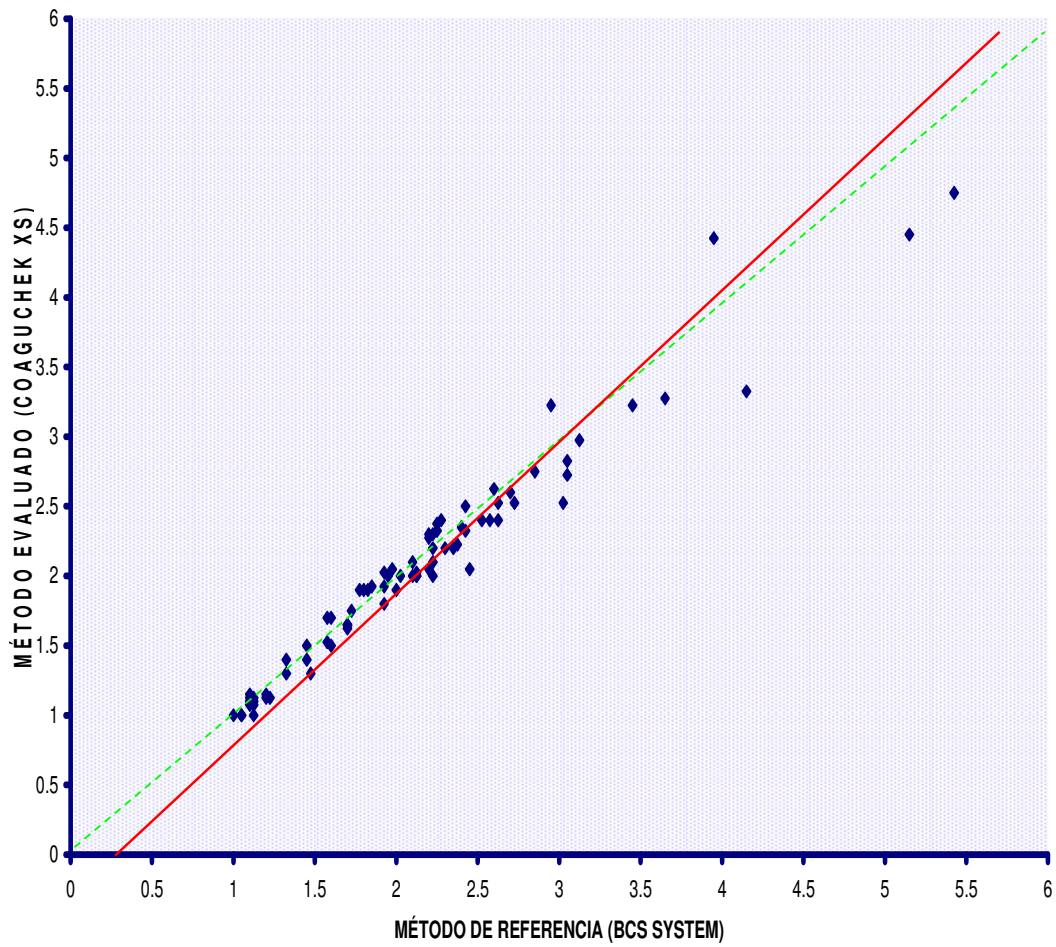


GRÁFICO 2
CORRELACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS RESULTADOS
DE LAS MEDICIONES POR LAS DOS METODOLOGÍAS

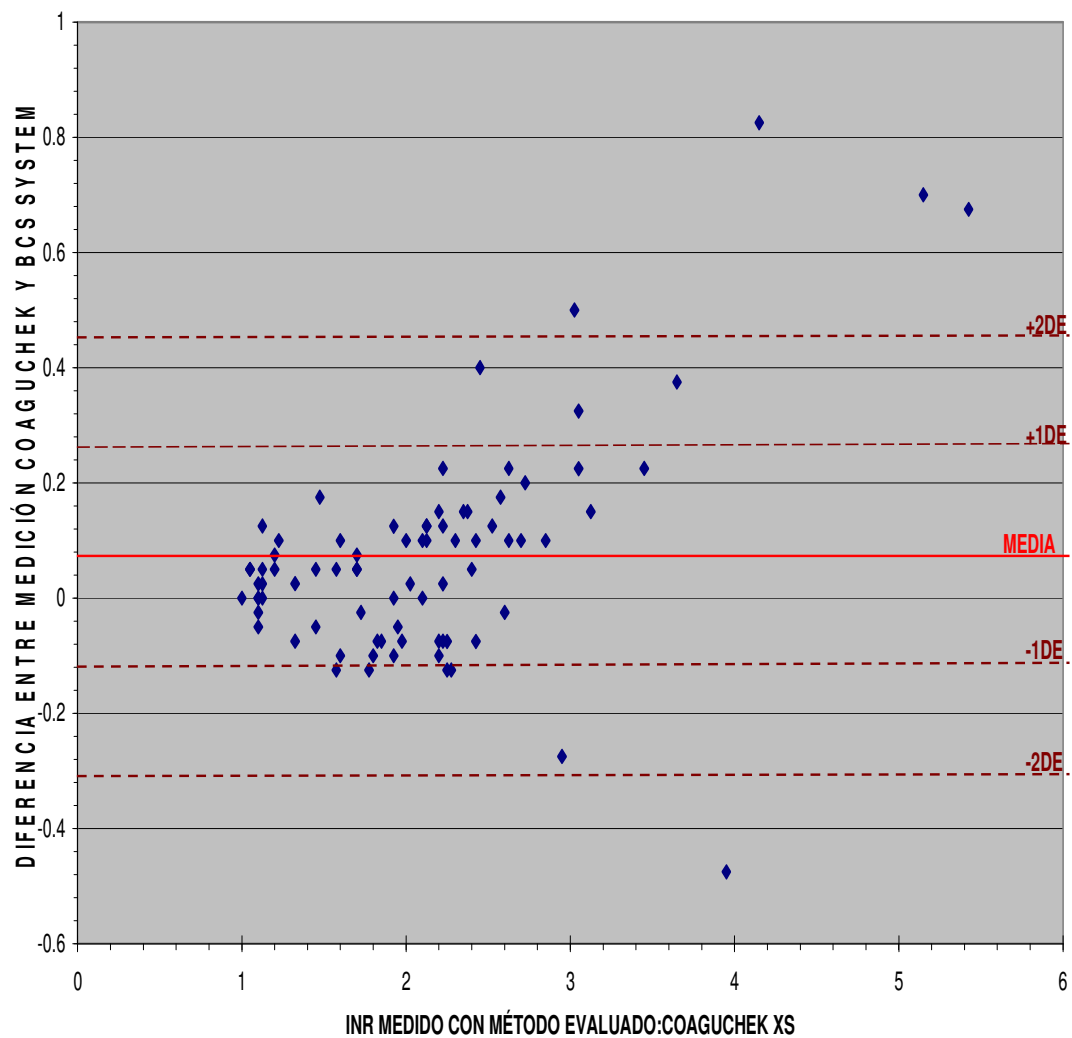


GRÁFICO 3:
INDICACIÓN DE ENFERMEDAD QUE MOTIVA EL TRATAMIENTO DE
ANTICOAGULACIÓN ORAL

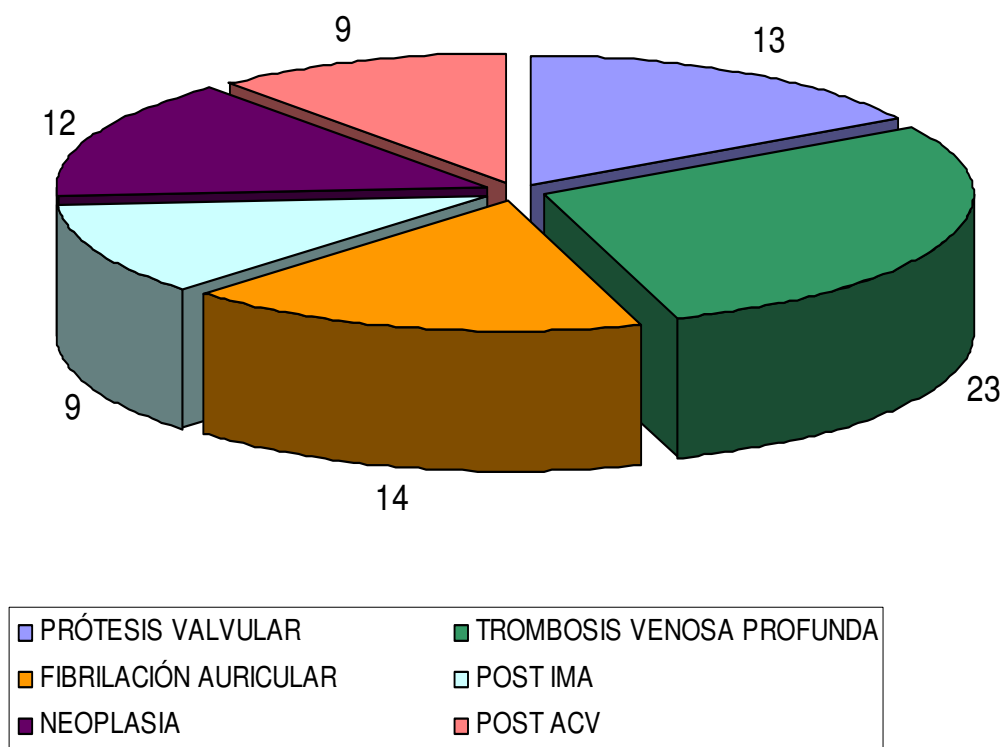


TABLA 4
PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES MOTIVO DE TAO

ENFERMEDAD	Nº DE CASOS POR ENFERMEDAD
PRÓTESIS VALVULAR	13
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	23
FIBRILACIÓN AURICULAR	14
POST IMA	9
NEOPLASIA	12
POST ACV	9
TOTAL	80